

ПРИМЕНЕНИЕ БИСФОСФОНАТОВ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ОСТЕОПОРОТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ У ЖЕНЩИН С ОСТЕОПЕНИЕЙ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР И МЕТААНАЛИЗ



© С.В. Юренева, В.Г. Аверкова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

ОБОСНОВАНИЕ. Отсутствие достаточной систематизации данных по применению бисфосфонатов для первичной профилактики остеопоротических переломов (ОП) у женщин в постменопаузе с остеопенией побудило нас провести систематический обзор с метаанализом публикаций, посвященных данной проблеме.

ЦЕЛЬ. Изучить влияние бисфосфонатов на минеральную плотность кости (МПК) и переломы у женщин в постменопаузе с остеопенией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. При первичном отборе было найдено 1140 потенциально подходящих статей. Из первоначально идентифицированных результатов был проведен метаанализ 13 исследований. Дизайн отобранных для метаанализа исследований соответствовал рандомизированным контролируемым исследованиям (РКИ).

РЕЗУЛЬТАТЫ. В среднем исследуемые препараты бисфосфонатов по сравнению с плацебо увеличивали МПК поясничного отдела позвоночника на 5,54% (95% ДИ 4,44–6,63, $I^2=93,65\%$), общую МПК бедра на 4,53% (95% ДИ 3,2–5,86, $I^2=96,32\%$), МПК шейки бедра на 3,63% (95% ДИ 1,5–5,75, $I^2=95,9\%$), МПК всего тела на 3,25% (95% ДИ 2,28–4,22, $I^2=87,87\%$), МПК проксимального отдела бедра на 4,76% (95% ДИ 3,43–6,08, $I^2=88,64\%$). Выявлено статистически значимое влияние бисфосфонатов на низкоэнергетические переломы (ОР 0,62; 95% ДИ 0,49–0,77), клинические переломы позвонков (ОР 0,51; 95% ДИ 0,38–0,69), а также рентгенологически подтвержденные переломы позвонков (ОР 0,63; 95% ДИ 0,4–0,98).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полученные результаты позволяют заключить, что бисфосфонаты (алендронат, золедроновая кислота, ибандронат, резедронат) обладают положительным терапевтическим эффектом, и их назначение оправдано у женщин в постменопаузе с остеопенией для профилактики ОП и увеличения МПК.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: алендронат; золедроновая кислота; ибандронат; резедронат; остеопения; остеопоротические переломы; постменопауза.

BISPHOSPHONATES FOR THE PREVENTION OF OSTEOPOROTIC FRACTURES IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH OSTEOPENIA: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

© Svetlana V. Yureneva, Victoria G. Averkova

National medical research center for obstetrics, gynecology and perinatology named after academician V.I. Kulakov, Moscow, Russia

BACKGROUND: The lack of sufficient systematization of data on the use of bisphosphonates for primary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women with osteopenia prompted us to conduct a systematic review with meta-analysis of publications devoted to this problem.

AIM: To study the effect of bisphosphonates on bone mineral density (BMD), markers of bone metabolism and fractures in postmenopausal women with osteopenia.

MATERIALS AND METHODS: A total of 1140 potentially eligible articles were found in the initial publication screening. From the initially identified results, 13 studies were meta-analyzed. The design of the studies selected for meta-analysis was consistent with randomized controlled trials.

RESULTS: On average, study bisphosphonate preparations compared with placebo increased lumbar spine BMD by 5.54% (95% CI 4.44–6.63, $I^2=93.65\%$), total hip BMD by 4.53% (95% CI 3.2–5.86, $I^2=96.32\%$), femoral neck BMD by 3.63% (95% CI 1.5–5.75, $I^2=95.9\%$), total body BMD by 3.25% (95% CI 2.28–4.22, $I^2=87.87\%$), proximal femur BMD by 4.76% (95% CI 3.43–6.08, $I^2=88.64\%$). There was a statistically significant effect of bisphosphonates on low-energy fractures (OR 0.62; 95% CI 0.49–0.77), clinical vertebral fractures (OR 0.51; 95% CI 0.38–0.69), and radiologically confirmed vertebral fractures (OR 0.63; 95% CI 0.4–0.98).

CONCLUSION: These results obtained allow us to conclude that bisphosphonates (alendronate, zoledronic acid, ibandronate, risedronate) have a positive therapeutic effect, and their administration is justified in postmenopausal women with osteopenia for the prevention of osteoporotic fractures and increase in BMD.

KEYWORDS: alendronate; zoledronic acid; ibandronate; risedronate; osteopenia; osteoporotic fracture; postmenopause.

*Автор, ответственный за переписку / Corresponding author.

© Russian Association of Endocrinologists, 2024
Остеопороз и остеопатии. 2024;27(1):21-34

Received: 26.01.2024. Accepted: 06.02.2024.
doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13150>



Osteoporosis and Bone Diseases. 2024;27(1):21-34

ОБОСНОВАНИЕ

Остеопороз является серьезной медико-социальной проблемой из-за его последствий в виде патологических переломов, которые приводят к инвалидизации и смертности пожилого населения [1]. С учетом прогнозируемого увеличения продолжительности жизни во всем мире профилактику остеопоротических переломов (ОП) можно рассматривать как одну из приоритетных задач здравоохранения.

Известно, что большинство ОП случаются у людей, имеющих показатели минеральной плотности кости (МПК), соответствующие остеопении, а не остеопорозу, особенно в сочетании с другими факторами риска (такими как пожилой возраст или женский пол) [2].

Бисфосфонаты — препараты для лечения остеопороза, показавшие свою эффективность в отношении увеличения МПК и профилактики ОП [3–5]. Данные об эффективности применения бисфосфонатов при остеопении для первичной профилактики ОП не были достаточно систематизированы. Целью настоящего обзора было изучить влияние бисфосфонатов на МПК, маркеры метаболизма костной ткани и переломы у женщин в постменопаузе с остеопенией.

ЦЕЛЬ

Изучить влияние бисфосфонатов на минеральную плотность кости (МПК), маркеры метаболизма костной ткани и переломы у женщин в постменопаузе с остеопенией.

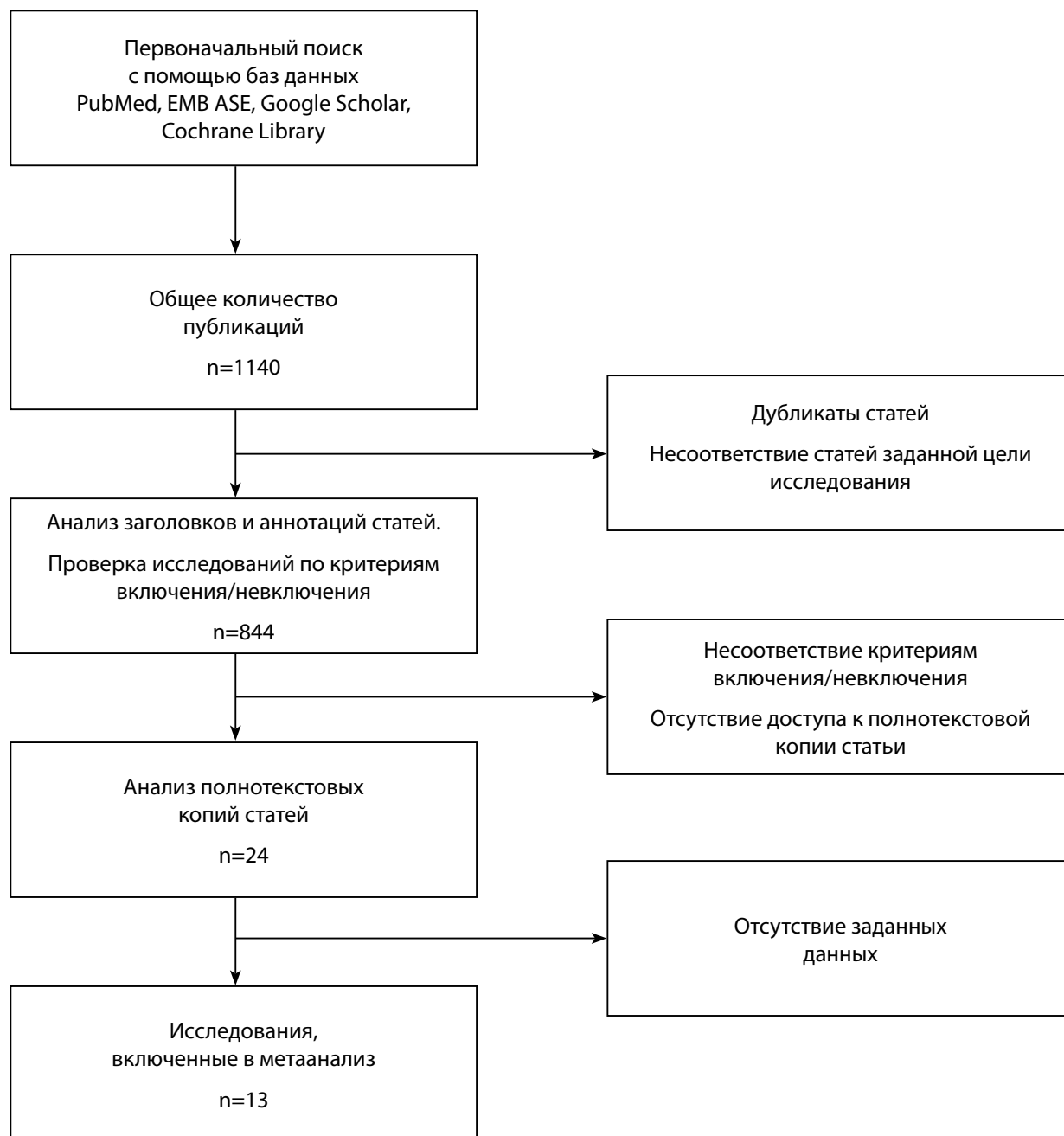


Рисунок 1. Алгоритм отбора публикаций для метаанализа.

Таблица 1. Синописис исследований, включенных в метаанализ

Авторы, год публикации	Дизайн	Количество участников (исследуемые/контроль)	Средний возраст участников (исследуемые/контроль)	Терапия	Длительность наблюдения	Конечные точки
SR Cummings, (1998)	РКИ	2214/2218	67,6 (6,2)/67,6 (6,1)	алендронат 5 мг/сут в течение двух лет, алендронат 10 мг/сут в последующие 2 года в сравнении с плацебо	48 мес	ОП, МПК, рост, НЯ
HA Pols (1999)	РКИ	950/958	63,0 (39–84)/63,0 (40–82)	алендронат 10 мг/сут в сравнении с плацебо	12 мес	ОП, МПК, маркеры метаболизма костной ткани, НЯ
Yen et al. (2000)	РКИ	24/22	59±4,7/60,3±6,5	алендронат 10 мг/сут в сравнении с плацебо	12 мес	МПК, НЯ
McClung et al. (2004)	РКИ	59/74	58,2±8,6/57,9±8,6	ибандроновая кислота 2,5 мг/сут по сравнению с плацебо	24 мес	МПК
Quandt et al. (2005)	РКИ	1878/1859	67,6/67,8	алендронат 5 мг/сут в течение двух лет, алендронат 10 мг/сут в последующие 2,5 года в сравнении с плацебо	54 мес	ОП
Valimaki et al. (2007)	РКИ	114/56	66,1 (6,8)/65,4 (6,8)	Ризедронат 5 мг/сут в сравнении с плацебо	26 мес	МПК, НЯ
McClung et al. (2009) -1	РКИ	198/202	59,9±8,0/60,5±8,0	Золедроновая кислота 5 мг 2 раза/сут (10 мг) и золедроновая кислота 5 мг/сут в сравнении с плацебо	24 мес	МПК, маркеры метаболизма костной ткани, НЯ
McClung et al. (2009) -2	РКИ	77/83	53,7±3,6/53,4±3,8	ибандроновая кислота 150 мг/мес в сравнении с плацебо	12 мес	МПК, НЯ
Grey et al. (2012)	РКИ	20/21	62 (8)/67 (8)	золедроновая кислота 5 мг/сут в сравнении с плацебо	60 мес	МПК, маркеры метаболизма костной ткани, НЯ
Grey et al. (2017)	РКИ	41/34	66±8/63±8	золедроновая кислота 5 мг/сут (в/в) в сравнении с плацебо	60 мес	МПК, маркеры метаболизма костной ткани
Reid et al. (2018)	РКИ	1000/1000	71±5,0/71±5,1	золедроновая кислота 5 мг/сут (в/в) 18 мес в сравнении с плацебо	72 мес	ОП, МПК, маркеры метаболизма костной ткани, НЯ
Sestak et al. (2019)	РКИ	59/74	60,8 (7,67)/59,7 (12,5)	ризедронат 35 мг/нед в сравнении с плацебо	60 мес	МПК, НЯ
Zhou et al. (2020)	РКИ	62/61	83,16±3,09/83,92±2,85	алендронат 70 мг/нед в сравнении с плацебо	18 мес	ОП, МПК, маркеры метаболизма костной ткани, НЯ

Примечание: ОП — остеопоротические переломы; МПК — минеральная плотность кости; НЯ — нежелательные явления.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск публикаций и отбор исследований

Систематический поиск исследований и соответствующих статей проводили в базах данных PubMed, EMBASE, Google Scholar и Кокрановская библиотека (Cochrane Library) в соответствии с требованиями для система-

тических обзоров и метаанализов (PRISMA) [6]. Ключевые слова для поиска включали: (osteopenia), AND (low bone density), AND (fractures, bone), AND (bone markers), AND (alendronate, OR risedronic acid, OR zoledronic acid, OR clodronic acid, OR pamidronate, ibandronic acid, OR 6-amino-1-hydroxyhexane-1,1-diphosphonate). Последний поиск осуществлялся 25 сентября 2023 г.

Таблица 2. Результаты метаанализа влияния бисфосфонатов на МПК поясничного отдела позвоночника

Исследование	Бисфосфонаты		Плацебо		WMD	95% CI	Weight (%)
	n	M (SD)	n	M (SD)			
Zoledronate							
McClung (2009)	198	5,1 (3,827)	202	-1,32 (3,809)	6,42	5,67; 7,17	11
Grey (2012)	20	5,42 (1,79)	21	-0,86 (2,89)	6,28	4,82; 7,74	9,6
Grey (2017)	41	3,16 (5,8)	34	-2 (5,36)	5,16	2,63; 7,69	7,2
Reid (2018)	755	7,42 (5,26)	750	-1,03 (5,55)	8,45	7,9; 9	11,3
Subtotal (p<0,001)					6,83	5,47; 8,18	
Q (3)=25,5, p<0,001 τ=1,21 I²=85,76%							
Risedronate							
Valimaki (2007)	106	4,49 (3,91)	53	-0,05 (3,93)	4,54	3,25; 5,83	10
Sestak (2019)	59	3,96 (6,52)	74	-0,26 (5,05)	4,22	2,2; 6,24	8,3
Subtotal (p<0,001)					4,45	3,36; 5,54	
Q (1)=0,068, p=0,794 τ=0 I²=0,00%							
Alendronate							
Polis (1999)	877	5 (3,2)	903	0,1 (3,4)	4,9	4,59; 5,21	11,5
Yen (2000)	24	7 (2,23)	22	-0,59 (2)	7,59	6,37; 8,81	10,2
Subtotal (p<0.001)					6,18	3,54; 8,81	
Q (1)=17,5, p<0,001 τ=1,85 I²=94,29%							
Ibandronate							
McClung (2004)	106	1,88 (3,95)	102	-1,37 (3,45)	3,25	2,24; 4,26	10,6
McClung (2009)	77	3,58 (3,72)	83	-0,43 (3,8)	4,01	2,84; 5,18	10,3
Subtotal (p<0,001)					3,57	2,81; 4,34	
Q (1)=0,935, p=0,334 τ=0 I²=0,00%							
Overall (p<0,001)					5,54	4,44; 6,63	
Q(9)=172,6, p<0,001 τ=1,63 I²=93,65%							

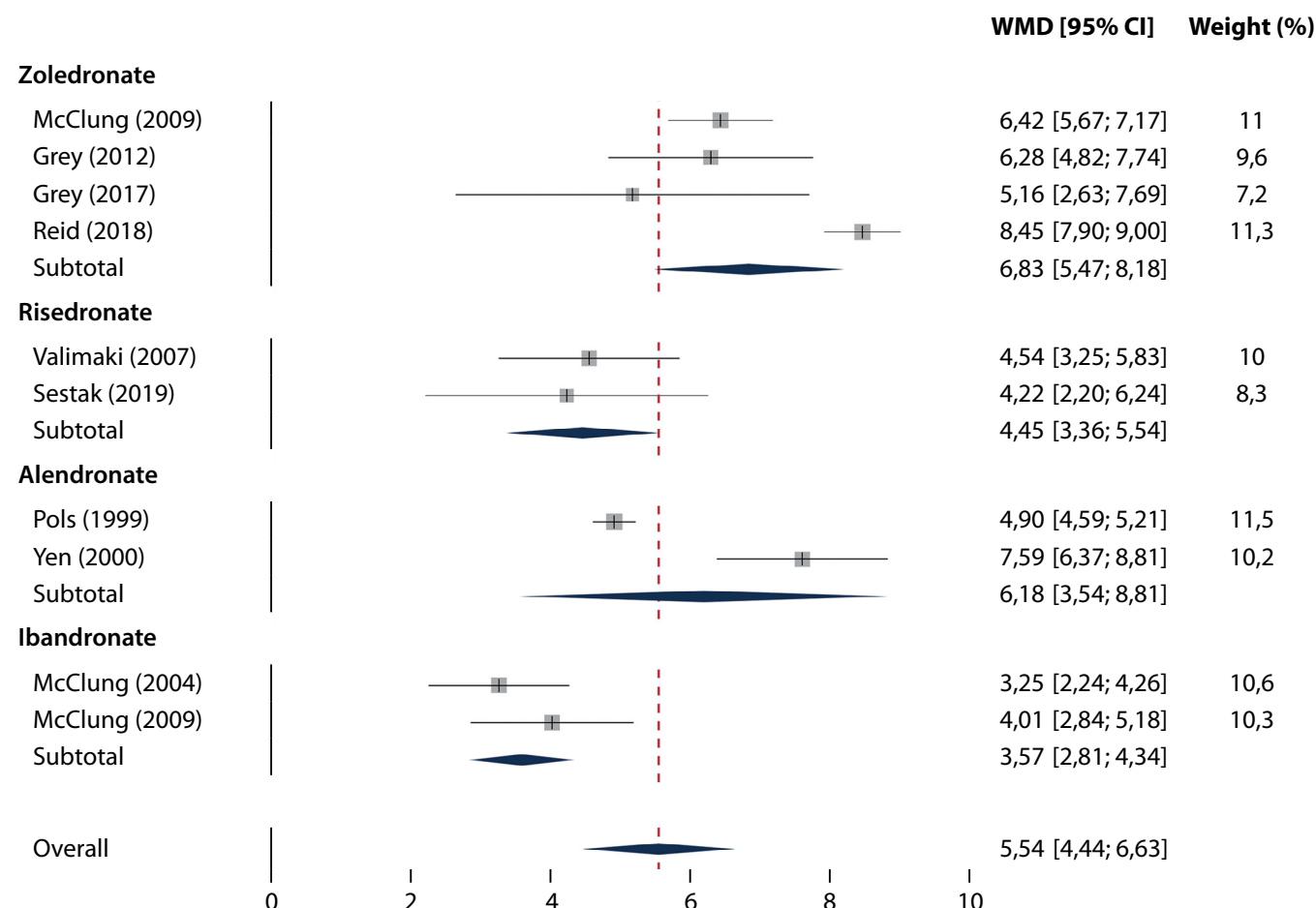


Рисунок 2. Результаты метаанализа влияния бисфосфонатов на МПК поясничного отдела позвоночника.

Примечание: M (SD) — средняя арифметическая (стандартное отклонение); WMD — средняя арифметическая взвешенная; 95% CI — 95% доверительный интервал (ДИ); Weight (%) — вес (%).

Критерии включения/исключения

Критериями включения в метаанализ были:

- рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности бисфосфонатов в отношении МПК и профилактики переломов;
- участники — женщины в постменопаузе старше 45 лет с остеопенией (Т-критерий от -1,0 до 2,5 по данным двухэнергетической рентгеноденситометрии (DXA));
- нижний порог длительности наблюдения в исследованиях 12 месяцев.

Критериями невключения в метаанализ были:

- дубликаты статей;
- исследования на животных;
- невозможность получить доступ к полному тексту публикации по результатам исследования.

Извлечение, синтез данных исследований и оценка их качества

При первичном отборе исследований с помощью вышеуказанных баз данных и поисковых запросов было получено 1140 потенциально подходящих работ. После их проверки по критериям включения/невключения и удаления дубликатов для дальнейшего анализа были отобраны 844 публикации. При анализе заголовков и аннотаций статей поставленной в нашей работе цели соответствовали 24 публикации. 11 исследований были ис-

ключены из дальнейшего анализа по причине отсутствия доступа к полнотекстовым копиям статей по результатам исследования, а также из-за отсутствия заданных данных. Таким образом, в метаанализ вошли 13 исследований (рис. 1).

Статистический анализ

Метаанализ проводили с использованием среды для статистических вычислений R 4.3.1 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) и пакета metafor 4.2-0. Для получения метааналитических оценок использовали модели со случайными эффектами (mixed-effects models). Оценка статистической гетерогенности была выполнена с использованием критерия χ^2 Пирсона и индекса гетерогенности I². Метаанализ различий средних значений показателей в исследуемой и контрольной (плацебо) группах был выполнен по данным о средних значениях со стандартными отклонениями.

РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Характеристика исследований, включенных в метаанализ

Синописис исследований [7–19], включенных в метаанализ, представлен в таблице 1. Это были рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), результаты

Таблица 3. Результаты метаанализа влияния бисфосфонатов на общую МПК бедра

Исследование	Бисфосфонаты		Плацебо		WMD	95% CI	Weight (%)
	n	M (SD)	n	M (SD)			
Zoledronate							
McClung (2009)	198	2,91 (2,913)	202	-1,45 (2,871)	4,36	3,79; 4,93	15,0
Grey (2012)	20	0,88 (1,41)	21	-4,44 (2,46)	5,32	4,1; 6,54	13,6
Grey (2017)	41	1,93 (3,77)	34	-3,51 (2,54)	5,44	4; 6,88	13,1
Reid (2018)	755	3,54 (4,12)	750	-3,97 (5,03)	7,51	7,05; 7,97	15,1
Subtotal (p<0,001)					5,69	4,27; 7,11	
Q(3)=73,9, p<0,001 τ=1,359 I ² =92,64%							
Risedronate							
Sestak (2019)	59	0,99 (4,68)	74	-2,71 (3,19)	3,7	2,3; 5,1	13,2
Subtotal (p<0,001)					3,7	2,3; 5,1	
Alendronate							
Polis (1999)	527	3,1 (3,5)	537	0,1 (3)	3	2,61; 3,39	15,2
Subtotal (p<0,001)					3	2,61; 3,39	
Ibandronate							
McClung (2009)	77	1,49 (2,31)	83	-0,93 (2,04)	2,42	1,74; 3,1	14,8
Subtotal (p<0,001)					2,42	1,74; 3,1	
Overall (p<0,001)					4,53	3,2; 5,86	
Q (6)=258,5, p<0,001 τ=1,726 I ² =96,32%							

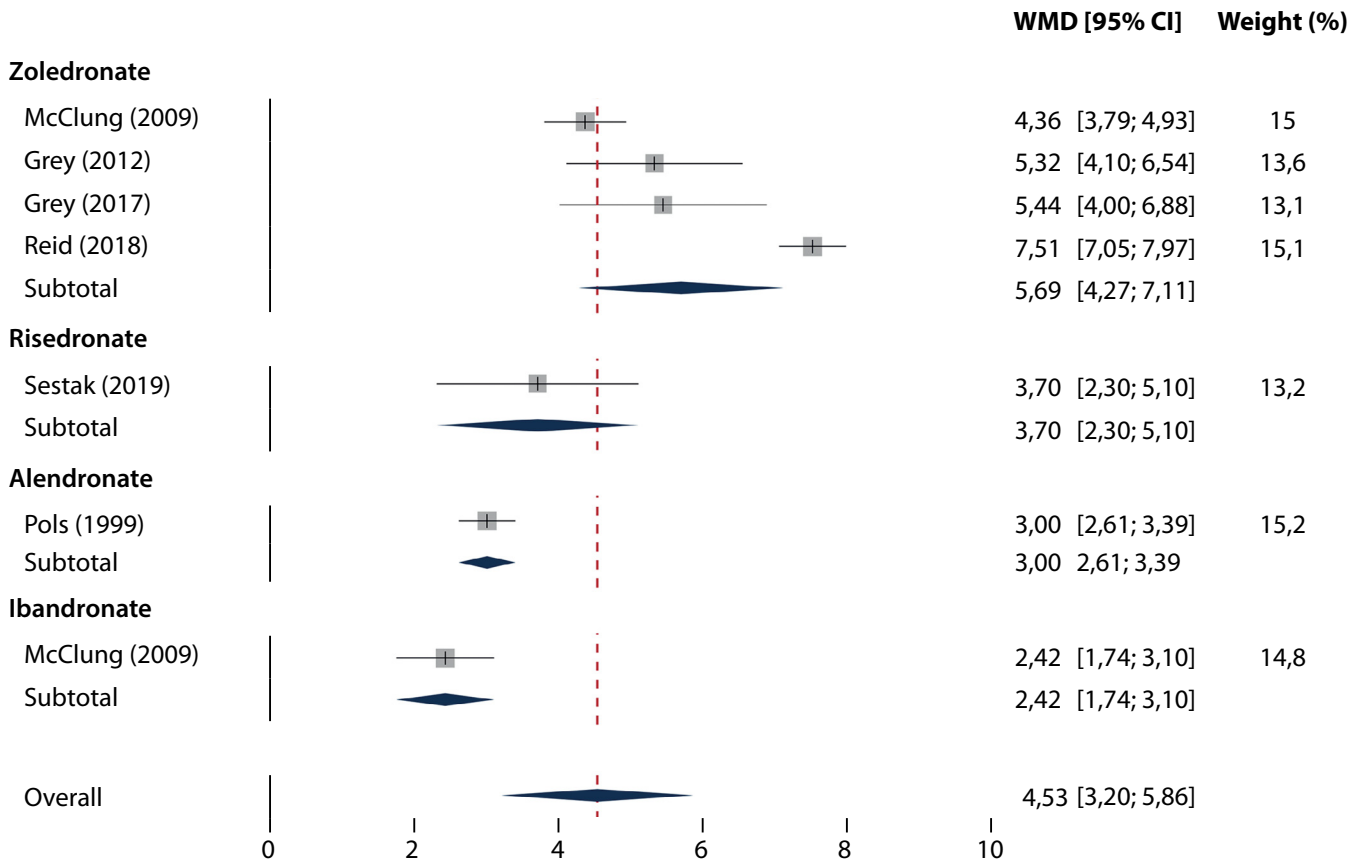


Рисунок 3. Результаты метаанализа влияния бисфосфонатов на общую МПК бедра.

Примечание: M (SD) — средняя арифметическая (стандартное отклонение); WMD — средняя арифметическая взвешенная; 95% CI — 95% доверительный интервал (ДИ); Weight (%) — вес (%).

Таблица 4. Результаты метаанализа влияния бисфосфонатов на МПК шейки бедра

Исследование	Бисфосфонаты		Плацебо		WMD	95% CI	Weight (%)
	n	M (SD)	n	M (SD)			
Zoledronate							
McClung (2009)	198	2,2 (4,137)	202	-1,35 (4,093)	3,55	2,74; 4,36	25,8
Subtotal (p<0,001)					3,55	2,74; 4,36	
Alendronate							
Polis (1999)	863	2,3 (4,5)	884	-0,2 (4,5)	2,5	2,08; 2,92	26,5
Yen (2000)	24	6,83 (3,24)	22	-0,19 (2,83)	7,02	5,27; 8,77	22,7
Subtotal (p=0,038)					4,68	0,25; 9,1	
Q (1)=24,1, p<0,001 τ=3,129 I²=95,85%							
Ibandronate							
McClung (2009)	77	1,09 (2,82)	83	-0,75 (4,1)	1,84	0,76; 2,92	25
Subtotal (p<0,001)					1,84	0,76; 2,92	
Overall (p<0,001)					3,63	1,5; 5,75	
Q (3)=30,5, p<0,001 τ=2,095 I²=95,9%							

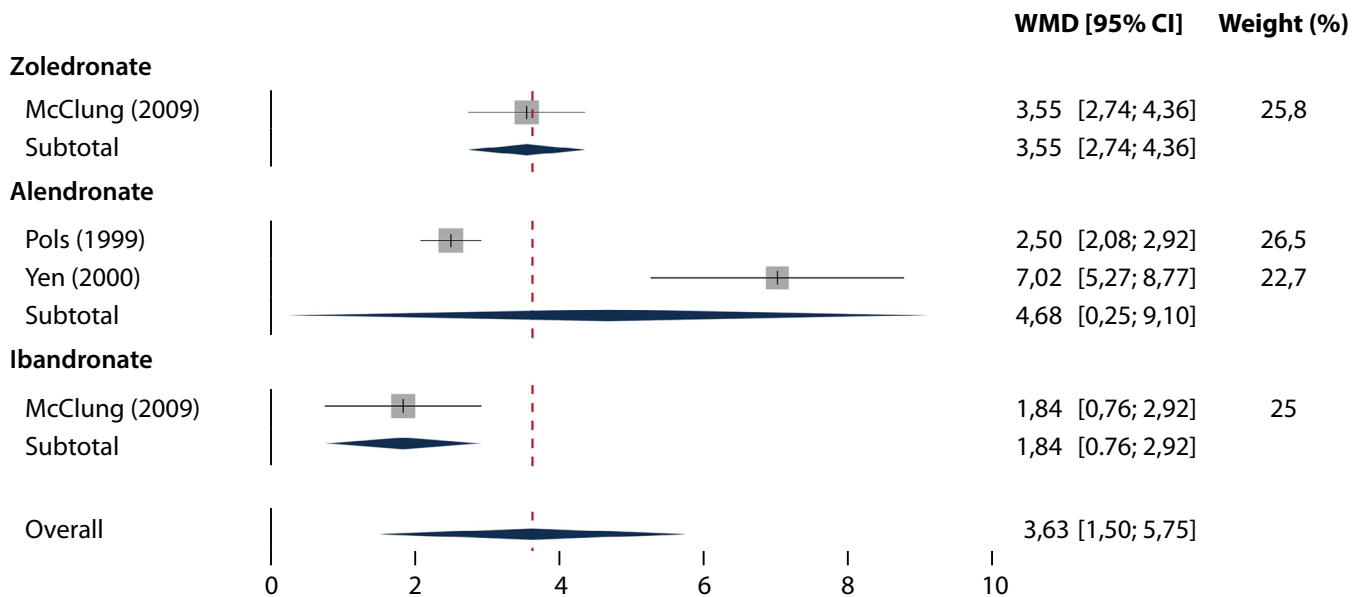


Рисунок 4. Результаты метаанализа влияния бисфосфонатов на МПК шейки бедра.

Примечание: M (SD) — средняя арифметическая (стандартное отклонение); WMD — средняя арифметическая взвешенная; 95% CI — 95% доверительный интервал (ДИ); Weight (%) — вес (%).

Таблица 5. Результаты метаанализа влияния бисфосфонатов на МПК всего тела

Исследование	Бисфосфонаты		Плацебо		WMD	95% CI	Weight (%)
	n	M (SD)	n	M (SD)			
Zoledronate							
Grey (2012)	20	0,48 (1,14)	21	-2,14 (1)	2,62	1,96; 3,28	33,1
Grey (2017)	41	-0,12 (2,144)	34	-2,97 (1,89)	2,85	1,94; 3,76	29,0
Reid (2018)	755	1,95 (2,58)	750	-2,16 (2,58)	4,11	3,85; 4,37	37,9
Overall (p<0,001)					3,25	2,28; 4,22	
Q (2)=21,85, p<0,001 τ=0,795 I²=87,87%							

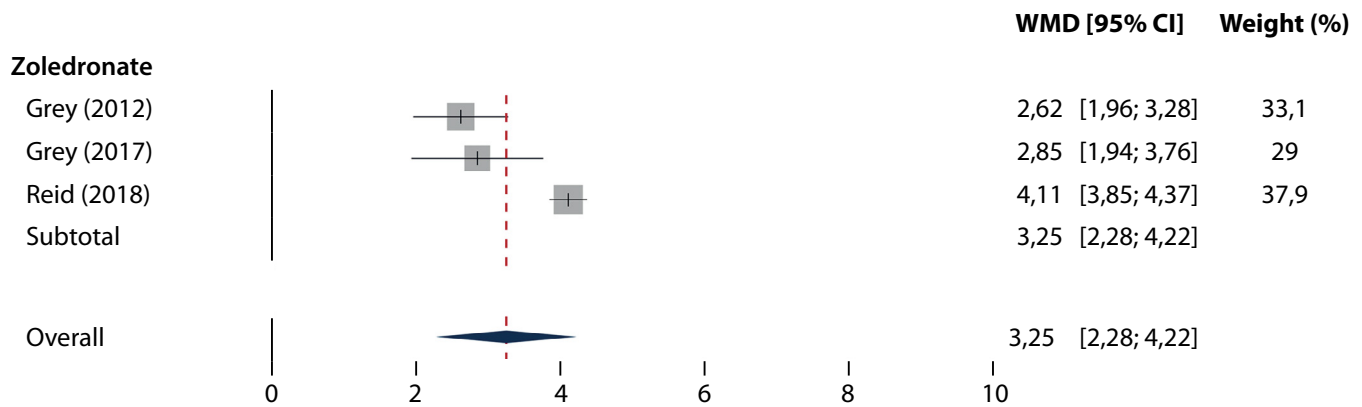


Рисунок 5. Результаты метаанализа влияния бисфосфонатов на МПК всего тела.

Примечание: M (SD) — средняя арифметическая (стандартное отклонение); WMD — средняя арифметическая взвешенная; 95% CI — 95% доверительный интервал (ДИ); Weight (%) — вес (%).

которых были опубликованы с 1995 по 2023 гг. В исследованиях были оценены эффекты бисфосфонатов (алендронат, золедроновая кислота, ибандронат, ризедронат) на МПК, ОП, маркеры метаболизма костной ткани; в некоторых исследованиях были представлены данные по нежелательным явлениям (НЯ) на фоне терапии бисфосфонатами и данные о приверженности к лечению.

1.1 Риск систематической ошибки
В нашем исследовании мы использовали следующую систему оценки риска: низкий риск, умеренный риск и высокий риск. Семь отобранных исследований имели низкий риск систематической ошибки [7, 8, 13, 15–18], одно – высокий риск систематической ошибки [18]. Еще пяти исследованиям был присвоен неизвестный риск систематической ошибки, поскольку не было получено достаточно информации для его расчетов [9–12, 14].

2. Процентное изменение МПК поясничного отдела позвоночника
Влияние бисфосфонатов (алендронат, золедроновая кислота, ибандронат, ризедронат) на МПК поясничного отдела позвоночника в сравнении с плацебо изучали в десяти РКИ (табл. 2, рис. 2). В среднем исследуемые препараты бисфосфонатов по сравнению с плацебо увели-

чивали МПК поясничного отдела позвоночника на 5,54% (95% ДИ 4,44–6,63, $I^2=93,65\%$).

3. Процентное изменение общей МПК бедра
Влияние бисфосфонатов (алендронат, золедроновая кислота, ибандронат, ризедронат) на общую МПК бедра в сравнении с плацебо изучали в семи РКИ (табл. 3, рис. 3). В среднем исследуемые препараты бисфосфонатов по сравнению с плацебо увеличивали общую МПК бедра на 4,53% (95% ДИ 3,2–5,86, $I^2=96,32\%$).

4. Процентное изменение МПК шейки бедра
Влияние бисфосфонатов (алендронат, золедроновая кислота, ибандронат) на МПК шейки бедра в сравнении с плацебо изучали в четырех РКИ (табл. 4, рис. 4). В среднем исследуемые препараты бисфосфонатов по сравнению с плацебо увеличивали МПК шейки бедра на 3,63% (95% ДИ 1,5–5,75, $I^2=95,9\%$).

5. Процентное изменение МПК всего тела (Total Body BMD)
Влияние бисфосфонатов (золедроновая кислота) на МПК всего тела в сравнении с плацебо изучали в трех РКИ (табл. 5, рис. 5). В среднем исследуемые препараты бисфосфонатов по сравнению с плацебо увеличивали МПК всего тела на 3,25% (95% ДИ 2,28–4,22, $I^2=87,87\%$).

6. Процентное изменение МПК проксимального отдела бедра

Влияние бисфосфонатов (алендронат, золедроновая кислота, ибандронат) на МПК проксимального отдела бе-

дра в сравнении с плацебо изучали в четырех РКИ (табл. 6, рис. 6). В среднем исследуемые препараты бисфосфонатов по сравнению с плацебо увеличивали МПК проксимального отдела бедра на 4,76% (95% ДИ 3,43–6,08, I²=88,64%).

Таблица 6. Результаты метаанализа влияния бисфосфонатов на МПК проксимального отдела бедра

Исследование	Бисфосфонаты		Плацебо		WMD	95% CI	Weight (%)
	n	M (SD)	n	M (SD)			
Zoledronate							
McClung (2009)	198	4,83 (3,912)	202	-1,15 (3,866)	5,98	5,22; 6,74	28,2
Subtotal (p<0,001)					5,98	5,22; 6,74	
Alendronate							
Polis (1999)	863	4,1 (5,2)	884	0,4 (4,6)	3,7	3,24; 4,16	29,9
Yen (2000)	24	0,54 (3,77)	22	-5,69 (4,36)	6,23	3,86; 8,6	15,6
Subtotal (p<0,001)					4,69	2,27; 7,11	
Q (1)=4,235, p=0,04 τ=1,564 I²=76,39%							
Ibandronate							
McClung (2009)	77	2,87 (3,3)	83	-0,91 (3,25)	3,78	2,76; 4,8	26,3
Subtotal (p<0,001)					3,78	2,76; 4,8	
Overall (p<0,001)					4,76	3,43; 6,08	

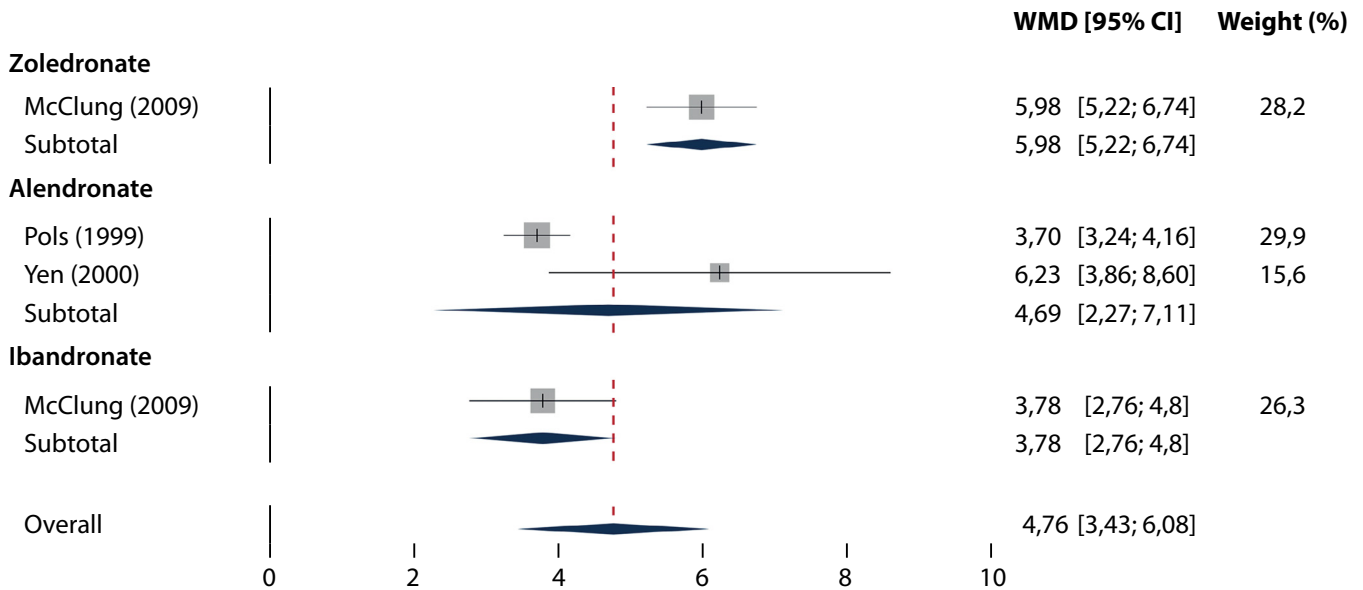


Рисунок 6. Результаты метаанализа влияния бисфосфонатов на МПК проксимального отдела бедра.

Примечание: M (SD) — средняя арифметическая (стандартное отклонение); WMD — средняя арифметическая взвешенная; 95% CI — 95% доверительный интервал (ДИ); Weight (%) — вес (%).

Таблица 7. Результаты метаанализа эффективности бисфосфонатов в отношении профилактики клинических переломов позвонков

Исследование	HR/RR	95% CI	Weight (%)
Zoledronate			
Reid (2018)	0,41	0,22; 0,75	23,3
Subtotal (p=0,004)	0,41	0,22; 0,75	
Alendronate			
Cummings (1998)	0,56	0,39; 0,8	67,9
Quandt (2005)	0,46	0,16; 1,17	8,8
Subtotal (p<0,001)	0,55	0,39; 0,77	
Q (1)=0,133, p=0,716 τ=0 I ² =0,00%			
Overall (p<0,001)	0,51	0,38; 0,69	
Q (2)=0,788, p=0,674 τ=0 I ² =0,00%			

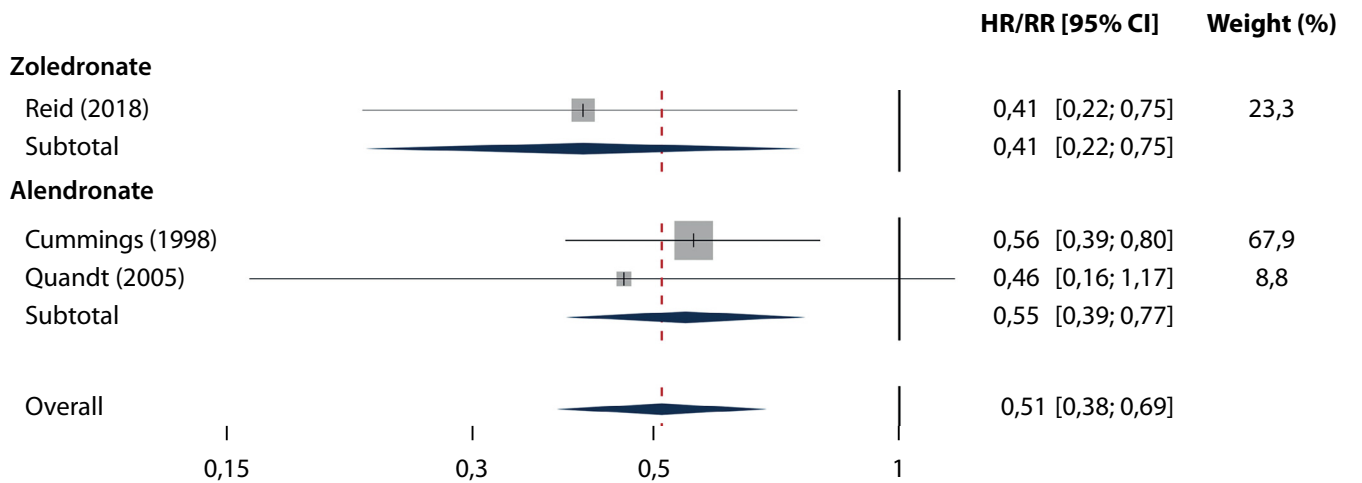


Рисунок 7. Результаты метаанализа эффективности бисфосфонатов в отношении профилактики клинических переломов позвонков.

Примечание: HR/RR — отношение рисков (ОР*)/относительный риск (ОР); 95% CI — 95% доверительный интервал (ДИ); Weight (%) — вес (%).

7. Переломы

Влияние бисфосфонатов (алендронат, золендроновая кислота) на риск ОП изучалось в трех РКИ. Выявлено статистически значимое влияние бисфосфонатов на низкоэнергетические переломы (ОР 0,62; 95% ДИ 0,49–0,77) (переломы позвонков, переломы бедра, запястья и других частей скелета, за исключением переломов плюсневых костей и пальцев, переломов костей черепа, костей лицевого черепа и нижней челюсти), клинические переломы позвонков ((ОР 0,51; 95% ДИ 0,38–0,69)), а также рентгенологически подтвержденные переломы позвонков (ОР 0,63; 95% ДИ 0,4–0,98) (табл. 7–9, рис. 7–9).

ОБСУЖДЕНИЕ

Бисфосфонаты широко используются как в нашей стране, так и во всем мире для лечения остеопороза. Снижение костного ремоделирования и частоты его активации является основой фармакологического действия данных препаратов на костную ткань [20]. Алендронат (первый зарегистрированный в РФ бисфосфонат для лечения остеопороза), золендроновая кислота (бисфосфонат III поколения, обладающий наибольшим сродством к гидроксиапатиту кости), а также ибандронат и ризедронат применяются и для лечения другой

патологии костной ткани (в том числе при метастазах в костную ткань при онкологических заболеваниях). В последние годы возрос интерес к вопросу применения бисфосфонатов для первичной и вторичной профилактики ОП.

Мы провели систематический обзор и метаанализ изучения эффективности указанных бисфосфонатов в отношении увеличения МПК и профилактики ОП у женщин в постменопаузе с остеопенией. Полученные нами данные согласуются с результатами метаанализа 2022 г. [21], в котором были продемонстрированы статистически значимые эффекты лечения данной группы препаратов (а именно, алендроната, золедроната, ибандроната и резедроната) на увеличение МПК позвоночника, бедра и общей МПК всего тела.

В нашей работе были дополнены данные по влиянию двух бисфосфонатов (алендронат и золедроновая

кислота) на профилактику ОП у женщин с остеопенией в постменопаузе. Нами было показано, что алендронат и золедроновая кислота существенно снижают риски клинических переломов позвонков, а также в целом снижают риски низкоэнергетических переломов и рентгенологически подтвержденных переломов позвонков по сравнению с плацебо.

Сильными сторонами нашего исследования является качественный отбор публикаций для метаанализа только высокой степени доказательности (плацебо-контролируемые РКИ, часть с двойным ослеплением). Ограничениями для нашего исследования стали: невозможность провести метаанализ влияния бисфосфонатов на маркеры метаболизма костной ткани, а также метаанализ нежелательных явлений на фоне терапии, поскольку во включенных исследованиях не было достаточно заданных данных.

Таблица 8. Результаты метаанализа эффективности бисфосфонатов в отношении профилактики рентгенологически подтвержденных переломов позвонков

Исследование	HR/RR	95% CI	Weight (%)
Zoledronate			
Reid (2018)	0,6	0,27; 1,37	30
Subtotal (p=0,218)	0,6	0,27; 1,35	
Alendronate			
Quandt (2005)	0,64	0,38; 1,1	70
Subtotal (p=0,1)	0,64	0,38; 1,09	
Overall (p=0,04)	0,63	0,4; 0,98	
Q (1)=0,017, p=0,896 τ=0 I ² =0,00%			

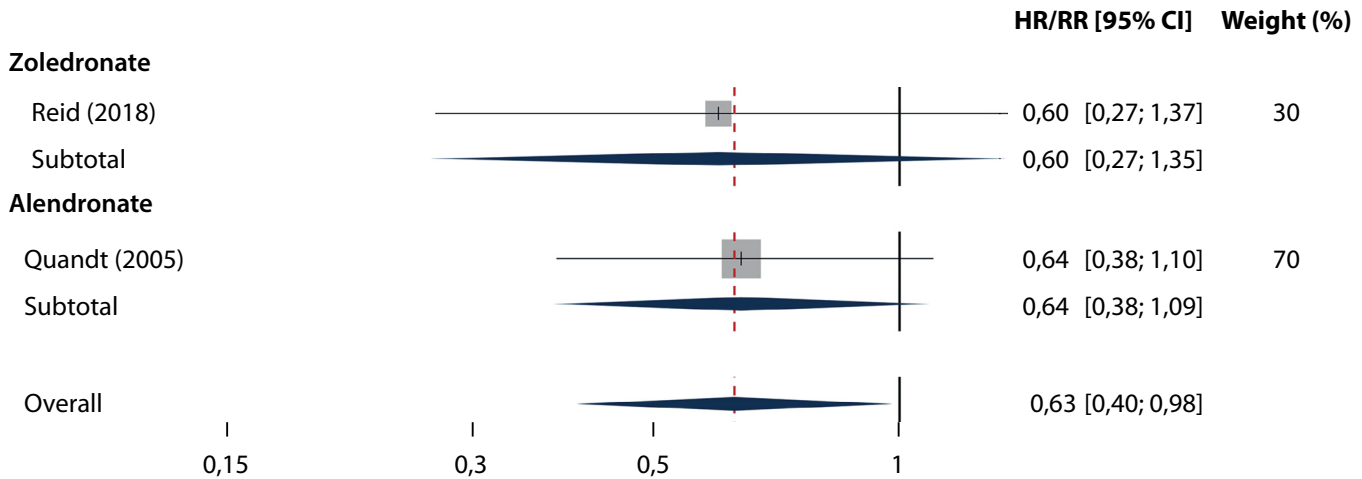


Рисунок 8. Результаты метаанализа эффективности бисфосфонатов в отношении профилактики рентгенологически подтвержденных переломов позвонков.

Сокращения: HR/RR — отношение рисков (ОР*)/относительный риск (ОР); 95% CI — 95% доверительный интервал (ДИ); Weight (%) — вес (%).

Таблица 9. Результаты метаанализа эффективности бисфосфонатов в отношении профилактики низкоэнергетических переломов (переломы позвонков, переломы бедра, запястья и других частей скелета, за исключением переломов плюсневых костей и пальцев, переломов костей черепа, костей лицевого черепа и нижней челюсти)

Исследование	HR/RR	95% CI	Weight (%)
Zoledronate			
Reid (2018)	0,63	0,5; 0,79	94,9
Subtotal (p<0,001)	0,63	0,5; 0,79	
Alendronate			
Quandt (2005)	0,4	0,15; 1,08	5,1
Subtotal (p=0,069)	0,4	0,15; 1,07	
Overall (p=0,379)	0,62	0,49; 0,77	
Q (1)=0,772, p=0,896 τ=0 I ² =0,00%			

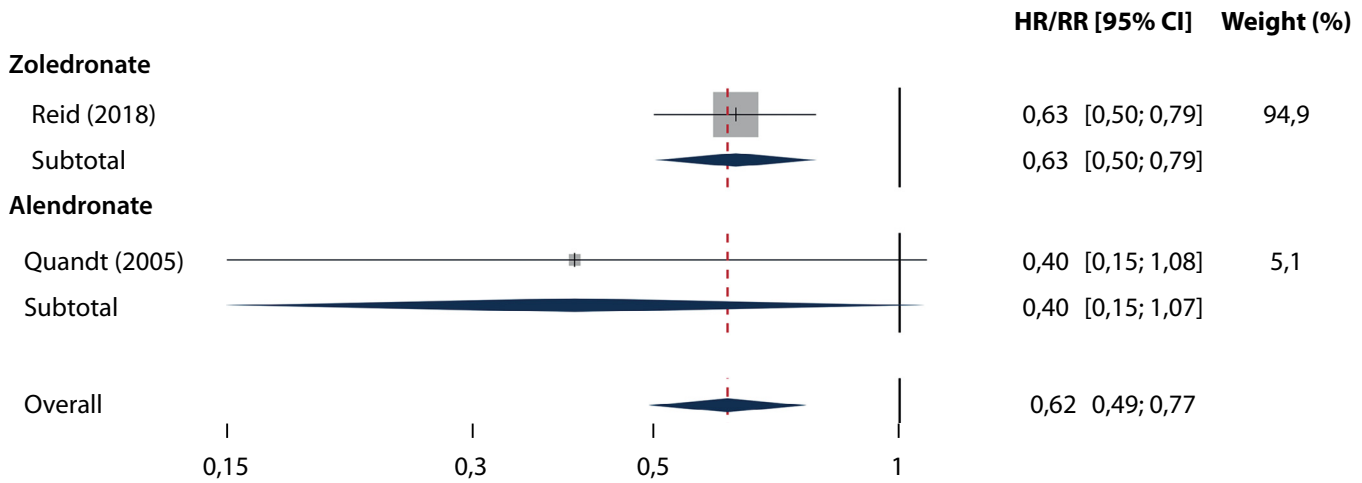


Рисунок 9. Результаты метаанализа эффективности бисфосфонатов в отношении профилактики низкоэнергетических переломов (переломы позвонков, переломы бедра, запястья и других частей скелета, за исключением переломов плюсневых костей и пальцев, переломов костей черепа, костей лицевого черепа и нижней челюсти).

Примечание: HR/RR — отношение рисков (ОР*)/относительный риск (ОР); 95% CI — 95% доверительный интервал (ДИ); Weight (%) — вес (%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основываясь на данных нашего исследования, можно заключить, что бисфосфонаты (алендронат, золедроновая кислота, ибандронат, резедронат) обладают положительным терапевтическим эффектом, и их назначение оправдано у женщин в постменопаузе с остеопенией для профилактики ОП и увеличения МПК.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов.
Юренева С.В. — разработка концепции и дизайна исследования, редактирование и одобрение финальной версии рукописи; Аверкова В.Г. — получение, анализ данных и их интерпретация, написание текста статьи.

Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Sánchez-Riera L, Wilson N. Fragility Fractures & Their Impact on Older People. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017;31(2):169-191. doi: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.10.001>
2. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA*. 2001;285(3):320-3. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.285.3.320>
3. Sanderson J, Martyn-St James M, Stevens J, et al. Clinical effectiveness of bisphosphonates for the prevention of fragility fractures: A systematic review and network meta-analysis. *Bone*. 2016;89:52-58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.05.013>
4. Deardorff WJ, Cenzer I, Nguyen B, Lee SJ. Time to Benefit of Bisphosphonate Therapy for the Prevention of Fractures Among Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Intern Med*. 2022;182(1):33-41. doi: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2021.6745>
5. Кузнецова Л.В., Зазерская И.Е., Айламазян Э.К., Потин В.В. Сопоставление эффективности эстроген-гестагенных препаратов и алендроната в терапии остеопении у женщин постменопаузального возраста // *Остеопороз и остеопатии*. — 2007. — №2. [Kuznetsova LV, Zazerskaya IE, Aylamazyan EK, Potin VV. Sopostavlenie effektivnosti estrogen-gestagenykh preparatov i alendronata v terapii osteopenii u zhenshchin postmenopauzal'nogo vozrasta. *Osteoporosis and Bone Diseases*. 2007;10(2):7-12. (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/osteo200727-12>
6. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, et al. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
7. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*. 1998;280(24):2077-82. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.280.24.2077>
8. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepán J, et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Fosamax International Trial Study Group. *Osteoporos Int*. 1999;9(5):461-8. doi: <https://doi.org/10.1007/pl00004171>
9. Yen ML, Yen BL, Jang MH, Hsu SH, et al. Effects of alendronate on osteopenic postmenopausal Chinese women. *Bone*. 2000;27(5):681-5. doi: [https://doi.org/10.1016/s8756-3282\(00\)00384-7](https://doi.org/10.1016/s8756-3282(00)00384-7)
10. McClung MR, Wasnich RD, Recker R, et al. Oral ibandronate Study Group. Oral daily ibandronate prevents bone loss in early postmenopausal women without osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 2004;19(1):11-8. doi: <https://doi.org/10.1359/JBMR.0301202>
11. Quandt SA, Thompson DE, Schneider DL, et al. Fracture Intervention Trial Research Group. Effect of alendronate on vertebral fracture risk in women with bone mineral density T scores of -1.6 to -2.5 at the femoral neck: the Fracture Intervention Trial. *Mayo Clin Proc*. 2005;80(3):343-9. doi: <https://doi.org/10.4065/80.3.343>
12. Välimäki MJ, Farrerons-Minguella J, Halse J, et al. Effects of risedronate 5 mg/d on bone mineral density and bone turnover markers in late-postmenopausal women with osteopenia: a multinational, 24-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, phase III trial. *Clin Ther*. 2007;29(9):1937-49. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.09.017>
13. McClung M, Miller P, Recknor C, et al. Zoledronic acid for the prevention of bone loss in postmenopausal women with low bone mass: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2009;114(5):999-1007. doi: <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181bdce0a>
14. McClung MR, Bolognese MA, Sedarati F, et al. Efficacy and safety of monthly oral ibandronate in the prevention of postmenopausal bone loss. *Bone*. 2009;44(3):418-22. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2008.09.011>
15. Grey A, Bolland MJ, Horne A, Wattie D, et al. Five years of anti-resorptive activity after a single dose of zoledronate—results from a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Bone*. 2012;50(6):1389-93. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2012.03.016>
16. Grey A, Bolland MJ, Horne A, et al. Duration of antiresorptive activity of zoledronate in postmenopausal women with osteopenia: a randomized, controlled multidose trial. *CMAJ*. 2017;189(36):E1130-E1136. doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.161207>
17. Reid IR, Horne AM, Mihov B, Stewart A, et al. Fracture Prevention with Zoledronate in Older Women with Osteopenia. *N Engl J Med*. 2018;379(25):2407-2416. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1808082>
18. Sestak I, Blake GM, Patel R, Coleman RE, et al. Comparison of risedronate versus placebo in preventing anastrozole-induced bone loss in women at high risk of developing breast cancer with osteopenia. *Bone*. 2019;124:83-88. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.04.016>
19. Zhou J, Liu B, Qin MZ, Liu JP. Fall Prevention and Anti-Osteoporosis in Osteopenia Patients of 80 Years of Age and Older: A Randomized Controlled Study. *Orthop Surg*. 2020;12(3):890-899. doi: <https://doi.org/10.1111/os.12701>
20. Burr DB, Diab T, Koivunemi A, et al. Effects of 1 to 3 years' treatment with alendronate on mechanical properties of the femoral shaft in a canine model: implications for subtrochanteric femoral fracture risk. *J Orthop Res*. 2009;27(10):1288-92. doi: <https://doi.org/10.1002/jor.20895>
21. Li J, Sun Y, Chen Z, Xie X, Gu F, Bi S, Yu T. Effects of Bisphosphonates Treatments in Osteopenic Older Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2022;13:892091. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.892091>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Юренева Светлана Владимировна, д.м.н., профессор [Svetlana V. Yureneva, MD, PhD, professor]; адрес: 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4 [Address: Academic Oparin street, 4, Moscow, Russia, 117997]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2864-066X>; Scopus Author ID: 56299444500; eLibrary SPIN: 3623-9149; e-mail: syureneva@gmail.com

Аверкова Виктория Геннадьевна, аспирант [Victoria G. Averkova, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8584-5517>; Scopus Author ID: 57213597365; eLibrary SPIN: 8325-5327; e-mail: buch1202@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ

Рукопись получена: 26.01.2024. Одобрена к публикации: 06.02.2024.

ЦИТИРОВАТЬ:

Юренева С.В., Аверкова В.Г. Применение бисфосфонатов для профилактики остеопоротических переломов у женщин с остеопенией в постменопаузе: систематический обзор и метаанализ // *Остеопороз и остеопатии*. — 2024. — Т. 27. — №1. — С. 21-34. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13150>

TO CITE THIS ARTICLE:

Yureneva SV, Averkova VG. Bisphosphonates for the prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women with osteopenia: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporosis and bone diseases*. 2024;27(1):21-34. doi: <https://doi.org/10.14341/osteo13150>